

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Victorin RAYOL

Né à Grasse (A.-M.), le 22 décembre 1896

LE BISMUTH

DANS

l'Hydrargyro et l'Arséno-résistance

Président: M. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

45

250

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

21

THESE

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Victorin RAYOL

Né à Grasse (A.-M.), le 22 décembre 1896

LE BISMUTH

DANS

l'Hydrargyro et l'Arséno-résistance

Président : M. JEANSELME, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale		CUNEO
Physiologie.		Ch. RICHET
Physique médicale		ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale		DESGREZ
Bactériologie		BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.		MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale		N...
Pathologie chirurgicale.		LECENE
Anatomie pathologique.		LETULLE
Histologie		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale		RICHAUD
Thérapeutique		CARNOT
Hygiène.		BERNARD
Médecine légale.		BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
Clinique médicale	}	ACHARD
		WIDAL
		GILBERT
		CHAUFFARD
		MARFAN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance		NOBECOURT
Clinique des maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.		PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses		TEISSIER
Clinique chirurgicale	}	DELBET
		LEJARS
		HARTMANN
		GOSSET
		DE LAPERSONNE
Clinique ophtalmologique		LEGUEU
Clinique des maladies des voies urinaires.		BRINDEAU
Clinique d'accouchements		COUVELAIRE
		JEANNIN
Clinique gynécologique.		J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile		AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.		VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.		SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale		PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique.		SERGEANT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	FISSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOLLETT	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Je dédie ce modeste travail. Faible témoignage de ma respectueuse et filiale tendresse, de ma vive reconnaissance pour leur inlassable dévouement à mon égard.

A MON ONCLE, LOUIS SEIGNORET

Gage de ma profonde affection, et de mon attachement infini.

A MES AMIS VALENTIN SIAUD

Tué à l'ennemi le 19 juin 1915

et MAXIME DAVID

A MES CAMARADES MORTS

AU CHAMP D'HONNEUR

MEIS ET AMICIS

A M. LE DOCTEUR LEGRAIN

Médecin-assistant de consultation à l'Hôpital Saint-Louis

*Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse. Nous sommes heureux de pou-
voir lui exprimer notre respectueuse
et sincère reconnaissance pour la
grande bienveillance qu'il nous a té-
moignée.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR JEANSELME

Professeur de Clinique
Médecin à l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Hommages respectueux.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES
DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE LYON, DE MARSEILLE ET DE PARIS

LE BISMUTH

DANS

l'Hydrargyro et l'Arséno-résistance

INTRODUCTION

« Le traitement de la syphilis, nous dit le professeur Spillmann, est à l'heure actuelle un problème dont la solution présente les plus grandes difficultés dans la pratique médicale courante. Le nombre considérable des méthodes thérapeutiques, qui sont depuis quelques années à la disposition du praticien, semblerait au premier abord devoir grandement faciliter sa tâche. » Pendant longtemps, en effet, le mercure seul, l'iodure étant considéré comme un adjuvant utile mais secondaire, joua un rôle capital dans la lutte contre la syphilis, et la formule « Syphilis Mercure » était admise par tous. A leur tour, avec Erlich, les arsénobenzènes firent leur apparition sur le grand théâtre de la syphiligraphie. De grands espoirs naquirent, mais l'expérience a montré depuis, que l'on devait parfois s'attendre à de graves déceptions.

Ces dernières années, le bismuth fit son entrée dans la thérapeutique spécifique, et, grâce à son

action efficace sur les lésions syphilitiques, à son mode d'administration facile et à sa toxicité généralement faible, parvint à s'imposer comme médicament de grande valeur. Mais toute introduction d'une médication nouvelle dans le traitement d'une affection quelconque, quelle qu'elle soit, entraîne fatalement pendant un certain laps de temps, un certain flottement dans les opinions médicales. Le bismuth n'a pas échappé à la règle ; il a eu des admirateurs enthousiastes, il a eu des détracteurs tenaces, il a eu des partisans timides. On a beaucoup écrit et de nombreuses communications se sont succédées à son sujet. L'action tréponémicide du bismuth est généralement reconnue par tous les syphiligraphes de notre époque, et on s'est occupé de mettre au point, en pesant bien les avantages et les inconvénients, quelles étaient les véritables indications de ce nouveau produit.

Ce sera là, dans un cadre restreint, le but de notre thèse et nous allons essayer de mettre en relief toute l'importance de la thérapeutique bismuthique dans les cas de spécificité rebelle, là où le mercure et l'arsenic ont échoué.

HYDRARGYRO ET ARSÉNO-RÉSISTANCE

On sait que de loin en loin on rencontre des sujets atteints de syphilis, chez lesquels, à des degrés divers, l'arsenic et le mercure n'ont donné aucun résultat. Tel malade, malgré des doses élevées de mercure, voit ses lésions persister ; tel autre, malgré des grammes d'arsénobenzol succédant aux grammes, ne voit pas disparaître ses accidents ; une troisième catégorie de malades enfin, malgré un traitement conjugué arsenical et mercuriel, ne trouvent aucune amélioration dans leur état.

I. Hydrargyro-résistance. — Malgré l'action nettement spécifique du mercure, on peut admettre que le traitement de la syphilis par les sels mercuriels est à lui seul tout à fait insuffisant, et les nombreux échecs que l'on a enregistrés le prouvent abondamment.

Déjà M. A. Fournier à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (séance du 13 janvier 1899) signale 2 cas de syphilis réfractaires au traitement spécifique de l'époque. Il s'agissait en premier lieu d'une femme qui, dans l'espace de trois ans et régulièrement, avait des poussées subintrantes et multiples d'une syphilis maligne. Malgré un traitement

ininterrompu et intensif de plusieurs séries de 0 gr. 15 de protoiodure de mercure par jour, alterné avec des pilules de Dupuytren, du sirop de Gibert, des frictions mercurielles, de l'iodure de potassium jusqu'à 8 grammes par jour, des injections de sublimé, de benzoate et d'huile grise par centaines et environ 40 injections de calomel, associé à une médication tonique appropriée (fer, quinquina, sérum), l'auteur signale un échec complet. Chez un autre malade, il constata le même résultat malheureux, malgré 180 piqûres de benzoate et 120 de calomel.

Barthelémy, dans une communication au Congrès de Madrid (1903), cite de nombreux cas résistant au mercure.

Le professeur Gaucher (1905) signale 2 cas de syphilides tenaces, malgré un traitement mercuriel continu.

Milian (Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, séance du 17 novembre 1910) cite le cas d'un malade qui, dans la période de dix mois, a reçu sans amélioration : 60 piqûres de benzoate, 30 piqûres de cyanure, 25 frictions mercurielles et 25 injections de benzoate.

A la même séance, il signale une syphilis maligne précoce avec des plaques muqueuses et des leucoplasies buccales non améliorées par un très long traitement au mercure.

Emery (1910) signale un cas de syphilide kératosique palmaire traité avec acharnement par le mercure sans résultat.

Zimmern (1912) rapporte 9 cas de malades résistants à un traitement de plusieurs années au mercure.

De nombreux cas semblables ont dû être observés, mais en raison de leur fréquence, on n'a pas cru devoir tous les publier.

Nous devons faire remarquer que les sels mercuriels ont une action variable suivant la forme pharmaceutique sous laquelle ils sont employés.

L'huile grise et le calomel guérissent souvent des accidents ayant résisté aux sels solubles (biiodure, benzoate).

Il faut noter un progrès incontestable avec le cyanure de mercure intra-veineux, mais c'est surtout l'avènement des arsénobenzènes qui put faire croire à la stérilisation rapide de la syphilis.

II. Arséno-résistance. — Il est certain que l'arsenic est un agent prophylactique de premier ordre et des cas de réinfection démontrent bien son rôle tréponémicide ; malgré tout, de nombreux auteurs ont relaté des observations dans lesquelles l'arsenic fut employé en vain.

Lévy-Bing (*Annales maladies vénériennes*, 1907) rapporte 2 observations de syphilis graves traitées impunément par l'atoxyl.

Gaucher et Louste (1908) présentent un malade traité inutilement par l'atoxyl pendant un an.

Ravaut et Weissenbach exposent plusieurs observations de syphilis traitées successivement par l'hectine et le 606 sans aucun résultat.

Lévy-Bing, Gaucher et Lévy-Frankel (1913) prétendent que le 606 ne stérilise pas la syphilis.

Aubry, de Toulouse, écrit, dans la *Presse médicale* du 3 janvier 1914, qu'il a constaté des récidives chez des syphilitiques soumis à l'arsenic.

Bralez (1915) signale un cas de récidive après 8 injections de 606.

M. Blum (1918) signale un chancre redux résistant au luargol.

Marcoglou de Smyrne (1918) rapporte 2 cas résistants à l'hectine et au 606.

P. Fernet (1919) cite un malade ayant reçu en vain 24 grammes de novarsénobenzol en un an.

Finger dans une statistique a relevé 44 cas de neuro-récidive sur 528 syphilitiques traités par l'arsénobenzol.

Dans de pareilles circonstances, devant le manque d'efficacité de l'arsenic, les praticiens ont fait appel à la vieille médication mercurielle pour leur venir en aide, et souvent ils en ont retiré d'excellents résultats.

Mais parfois aussi la résistance aux médicaments persistait et, quoique l'arsenic et le mercure aient été employés l'un après l'autre ou d'une façon conjuguée, on ne voyait aucune amélioration se produire.

Ravaut (1912) cite l'observation d'une récidive de chancre au même endroit de la lésion, malgré un traitement intensif par le salvarsan et le mercure.

Al. Renault (10 juin 1920) rapporte 2 cas de syphilis qui, malgré un traitement continu et régulier, évoluent vers le tabès et la paralysie générale.

Des cas semblables ont été observés par Balzer, Lerredde, Levaditi et Marie.

Lavaux, dans sa thèse en 1921, signale 3 observations de malades ayant reçu chacun de 5 à 13 grammes de novarsénobenzol et 16 centigrammes de mercure sans aucun résultat.

Démelin de même, signale 5 cas de résistance au mercure de l'arsenic.

Oppenheim, De Napoli, Fontana, Montesato et plus récemment Fournier et Guénot (8 cas), Truffi, Milian, Grüber, Geray, Gougerot en ont présenté de nombreux cas.

Enfin, dans le service de M. Hudelo, on a constaté une fréquence de résistance au mercure et à l'arsenic de 2/1000 et, dans le service de M. Grenet, de 11/4000, soit une proportion de 0,20 à 0,27/00.

Nous voyons par ce bref relevé que la plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître l'existence de syphilis rebelles au mercure et à l'arsenic.

Parfois sous l'influence du traitement, les lésions spécifiques s'effacent momentanément pour réparaître quelque temps après ; ce sont les syphilis récidivantes ; parfois, même avec les doses les plus énergiques, on ne les voit pas régresser, ce sont les syphilis résistantes. A ce sujet, nous ne croyons mieux faire que de citer la définition qu'a donnée M. G. Milian de la résistance médicamenteuse : « C'est la propriété, dit-il, naturelle ou acquise, qu'ont certains parasites de résister *in vivo* à la destruction par une substance chimique déterminée. »

Naturellement, les produits employés doivent l'être à doses suffisantes, ce qui est d'ailleurs un principe absolu dont on ne devrait jamais se départir.

Cependant pour expliquer ce phénomène, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs, qui actuellement restent hypothétiques, et qu'il est important de connaître. Il est bien entendu que tout ce qui sera dit pour l'arsenic se rapporte également au mercure et inversement

Nous devons considérer une arséno résistance primitive et une arséno-résistance secondaire.

Plusieurs pathogénies peuvent être invoquées pour comprendre l'arséno-résistance primitive, et toutes peuvent être acceptées, si l'on veut considérer tous les cas différents auxquels elles s'appliquent.

S'agit-il de tréponèmes particulièrement virulents ? Il est possible que sous des influences diverses et encore obscures, les spirilles acquièrent une vitalité plus grande dans l'organisme malade, et agissent avec une acuité plus violente. La médecine abonde de cas divers dans lesquels on voit des micro-organismes acquérir subitement, pour une raison quelconque, un accroissement de leur activité dont aucune médication ne peut avoir raison. Ne voyons-nous pas dans les septicémies streptococciques le microbe envahir l'économie avec une rapidité foudroyante, et le malade succomber en peu de temps, malgré une médication des plus actives ? L'arsenic et le Hg pourraient peut être réduire à néant la virulence des

spirochètes, mais il faudrait alors les employer à des doses toxiques.

S'agit-il d'une race spéciale ? Pour Gougerot, il en est ainsi dans certains cas où l'on retrouve, chez plusieurs personnes infectées par le même virus, les mêmes propriétés d'arséno-résistance, par exemple dans les Σ familiales : le mari ou la femme, ou le père, la mère et les enfants ont une Σ arséno-résistante.

Quelques observations ont été publiées de Σ arséno-résistantes conjugales notamment en Belgique : Dekayser, de Grave, Gilbert, par exemple, ont cité des syphilitiques arséno-résistants communiquant à leurs maîtresses une Σ arséno-résistante.

Depuis longtemps, Erlich a montré par des expériences célèbres qu'il est des races de trypanosomes qui présentent des différences naturelles et qui se comportent difficilement vis-à-vis des agents thérapeutiques. Il a établi avec ses collaborateurs que les trypanosomes, grâce à leurs facultés d'accommodation, acquièrent une résistance parfois absolue à l'égard de l'atoxyl et ce caractère se transmet indéfiniment d'une génération à une autre. Ce qui montre bien que la résistance à la destruction est le fait d'une propriété du parasite, c'est qu'en passant par une série de souris, le parasite conserve son atoxyl-résistance même après le cinq centième passage. On peut admettre que les spirochètes de la Σ , se transmettant d'un individu à un autre, ayant déjà été traités par le Hg et l'As des époques plus ou moins éloignées,

aient communiqué à leurs « rejets » une certaine immunité vis-à-vis de ces médicaments.

Fournier et Schwartz admettent deux tréponèmes A et B, et émettent l'hypothèse que l'action médicamenteuse pourrait bien être différente pour l'un et pour l'autre. Lévy-Bing distingue les spirochètes pallida et refringens et déclare que sous l'effet du mercure les premiers disparaissent plus rapidement.

Milian, d'accord avec Sazerac, Marie et d'autres, admet la pluralité des germes. Il va même plus loin et à côté des catégories neurotrope et dermatrope, il accepterait volontiers d'autres variétés osseuse, muqueuse, viscérale, etc.

S'agit-il d'un état spécial des humeurs de l'organisme ?

Gougerot et Gilbert, Geray déclarent avoir vu plusieurs exemples de malades arséno-résistants, alors que le ou la contagionnante ne sont pas arséno-résistants. Gilbert a cité un cas identique : une prostituée dont la Σ n'était pas arséno-résistante, a contaminé un jeune homme dont la Σ est rebelle à l'As. Pour comprendre ce phénomène, il faut admettre que l'action curative de l'As ou du Hg se produit par l'intermédiaire des leucocytes. Dans un premier temps, il se produirait un affaiblissement du virus et parallèlement une phagocytose plus grande ; dans un deuxième temps, aurait lieu la destruction intracellulaire du parasite. Le médicament exagère les moyens de défense de l'organisme pour détruire ces flagellés.

« Il serait extraordinaire, dit Brocq, que la Σ soit la seule maladie dans laquelle la réaction de chaque individualité ne jouerait pas un rôle considérable. »

L'arsenic n'agit pas directement sur le tréponème. Pour qu'il soit spirillicide, il doit, par des transformations successives et des combinaisons organiques, arriver au stade de toxalbumine arsénisée, qui est constituée par un noyau albumine propre à l'organisme servant de support à l'arsenic, et seul véritablement actif. Si, sous l'influence de tares héréditaires et par suite de dispositions particulières des individus, le tissu humoral du malade ne possède plus cette qualité « de vecteur du médicament » le spirochète sera à l'abri de l'attaque des agents thérapeutiques. Pomaret, d'accord avec Monneyrat, explique le peu d'action de la médication arsenicale dans la neuro-syphilis par une chimiotaxie négative qui existerait entre les arsenicaux et les lipoïdes cérébraux.

Si nous envisageons maintenant l'arséno-résistance secondaire, nous devons considérer deux pathogénies différentes. Tantôt les tréponèmes, d'abord sensibles à l'As, s'y accoutument et lui résistent (c'est la théorie d'Erlich) ; tantôt, au contraire, ils s'adaptent aux anticorps immunisants fabriqués par le malade (c'est la théorie de Widal).

Erlich a pu créer par une accoutumance progressive, c'est-à-dire par l'administration de petites doses répétées, des races de spirilles atoxyl-résistantes. Les spirilles ainsi transformés résistaient à des doses

d'atoxyl qui normalement les font disparaître du sang.

Ravaut et Weissenbach attribuent les échecs qu'ils ont eus dans certains cas traités par l'hectine et le 606, à un premier essai insuffisant de ces médicaments ; ils prétendent que les malades ayant reçu de l'hectine, traités ensuite par l'arsénobenzol, réagissent beaucoup moins bien que les malades vierges de tout traitement arsenical antérieur ; chez des malades pour lesquels il a été nécessaire de répéter les doses de 606, ils ont constaté que les injections ultérieures étaient beaucoup moins efficaces que les premières. Au contraire les traitements mercuriels antérieurs n'empêchent nullement le 606 d'agir et ils concluent qu'il faut, pour obtenir le maximum d'effet du 606, s'adresser à des maladies vierges de tout traitement arsenical antérieur et injecter d'emblée de fortes doses.

Ce phénomène de « mithridatisation » ne doit pas nous étonner et les exemples sont nombreux où l'on voit les produits les plus nocifs être très bien tolérés, si au préalable, on accoutume progressivement l'organisme de l'individu aux actions de ces mêmes produits. Les arsénobenzènes, par l'intermédiaire du tissu humoral, parviennent au niveau du corps du spirille et pour l'attaquer entrent en contact avec certains de ses constituants protoplasmiques à affinité spéciale pour l'As (arsénocepteurs d'Erlich). Par l'accoutumance, le parasite perd les propriétés de fixer le médicament qui est rendu inoffensif.

Tout organisme enfin, envahi par un agent infectieux, réagit en fabriquant lui-même *les anticorps* qui entrent en lutte avec le microorganisme. Si le *médicament* approprié est employé à doses suffisantes, il renforcera cette réaction de défense naturelle et ne permettra pas au parasite de s'adapter à leurs effets, dans les cas contraires, c'est le parasite qui l'emportera.

Cet ensemble de faits met en relief la valeur pratique d'une médication variée et c'est ce qui amena les essais du traitement bismuthique dans tous les cas arséno et mercuro-résistants.

LE BISMUTH

HISTORIQUE

Déjà au ^{xvii}e siècle, on avait constaté que le bismuth avait une action nettement cicatrisante sur les affections cutanées.

Au ^{xviii}e siècle, son emploi était connu dans les maladies gastriques.

Masucci utilisa le Protoiodure de Bismuth en pansement sur les plaques muqueuses.

Mais c'est généralement à Balzer, alors qu'il était médecin de l'hôpital de Lourcine, en 1889, que l'on doit les premières expériences, en vue de l'application possible du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis. Cet auteur fit ses essais sur le chien, mais les accidents graves observés chez l'animal (stomatite et entérite dysentériforme mortelle) le découragèrent et lui firent abandonner ses études.

De 1889 à 1914, c'est-à-dire pendant une période de vingt-cinq années, on n'entend plus parler des sels de Bismuth, et personne n'osait tenter d'expérimenter à nouveau un médicament dont les premiers essais avaient été malheureux.

En 1914, Sauton étudia l'action bactéricide du

bismuth sur le bacille tuberculeux et le *Spirochæta Gallinarum*.

En 1914, Robert et Sauton étudient l'action d'un sel bismuthique, le bismutho-tartrate de sodium, chez les animaux, sur les maladies spirillaires voisines. Les résultats furent, paraît-il, très satisfaisants sur le *Spirochæta Gallinarum*.

Ils annoncèrent également l'espoir de publier un jour les résultats qu'ils auraient obtenus dans la syphilis et la fièvre récurrente. Mais la mort précoce de Sauton, qui fut tué à la guerre, empêcha seule la continuation de ces recherches.

Tel était l'état de la question, lorsqu'en 1920, MM. Sazerac et Levaditi reprirent l'étude de l'action curative du bismuth dans le nagana et la syphilis expérimentale et humaine. Frappés de l'efficacité du tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans l'affection tréponémique et la spirillose spontanée du lapin, ils furent amenés à essayer la valeur de ce médicament sur l'homme. Ayant établi l'action cicatrisante rapide du tartro-bismuthate sur les diverses manifestations spécifiques, ils confièrent ce sel à MM. Fournier et Guénot qui les premiers entreprirent la vérification de ces constatations. Les résultats de ces auteurs, obtenus à l'hôpital Cochin avec le « trépol » de Chenal et Douilhet, furent entièrement confirmatifs.

A partir de ce moment-là de nombreux cliniciens et tous les syphiligraphes ont employé les sels de bismuth. Sazerac et Levaditi ont d'autre part étudié

des sels différents et à côté du tartro-bismuthate de K et de Na, ont employé un citrate de bismuth ammoniacal ; le lactate de bismuth, l'oxyiodogallate de bismuth et ces auteurs ont, soit à l'Académie des Sciences, soit à la Société de Biologie, soit dans les *Annales de l'Institut Pasteur* rapporté le fruit heureux de leur travail :

a) Le 30 mai 1921 : Académie des Sciences, action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du nagana ;

b) Le 5 décembre 1921 : Académie des Sciences, action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis ;

c) Le 1^{er} août 1921 : Académie des Sciences, traitement de la syphilis par le bismuth ;

d) Le 27 décembre 1921 : Académie des Sciences, action préventive des sels de bismuth sur la syphilis ;

e) Le 9 janvier 1922 : Académie des Sciences, le bismuth dans la prophylaxie de la syphilis ;

f) Janvier 1922 : *Annales de l'Institut Pasteur*, étude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis ;

g) Le 29 avril 1922 : Société de Biologie, action du bismuth en temps que corps simple sur la syphilis.

En 1921, MM. R. Bernard, de Bruxelles ; Truffi, de Rome ; Tixier, et d'autres avaient signalé les avantages de la médication bismuthique.

Mais c'est surtout au premier Congrès des Syphili-graphes et Dermatologistes de langue française, tenu à Paris en juin 1922, que la question a pris toute l'ampleur qu'elle mérite.

C'est là que Nicolas, Massia et Gaté de Lyon ont présenté leurs résultats cliniques obtenus avec le tartro-bismuthate de K et de Na.

Hudelo et Rabut ont communiqué les observations recueillies en traitant les malades avec les différents sels de bismuth.

Ils ont soigné :

3 malades avec le tartro-bismuthate de Na et de K soluble ;

1 malade avec le tartro-bismuthate de Na et de K insoluble ;

1 malade avec le tartro-bismuthate de Na ;

1 malade avec le succinate de Bi ;

2 malades avec des oxydes de Bi ;

1 malade avec l'iodoquinat de Bi ;

1 malade avec le bismuth colloïdal.

Ils ont obtenu dans tous les cas des résultats satisfaisants en donnant cependant leurs préférences à l'iodoquinat de Bismuth.

Clément Simon et Bralez ont traité 113 malades par les sels insolubles de bismuth.

Milian s'est servi du sel de Mouneyrat.

Lacapère et Galliot ont employé une suspension de Bismuth colloïdal et ont observé de bons résultats dans 2 cas de Σ viscérale.

Lortat-Jacob et Roberti ont usé du quinio-bismuth et ont noté des améliorations sensibles dans la Σ nerveuse, le tabès et chez certains arséno-résistants.

Mlle Sloth (de Copenhague) a employé le quinio-bismuth.

M. Gastou a utilisé l'hydroxyde de Bi ou muthanol, ainsi que MM. Emery et Morin et le professeur Spillmann de Nancy.

M. Hudelo signale aussi l'action particulière du Bi sur la Σ nerveuse et surtout sur les accidents oculaires et les crises douloureuses du tabès.

M. Jeanselme a signalé l'action du quinio-bismuth sur la réaction de Wassermann.

Quelques temps après Grenet et Drouin communiquèrent les résultats obtenus avec un sel de bismuth de la série aromatique.

En janvier 1923, L. M. Pautrier exposa les avantages d'un nouveau produit : le « sigmuth ».

Il nous faut mentionner enfin les travaux et les communications de MM. Duhot, de Bruxelles ; Muller, de Munich ; Veber, de Bucarest ; Ravaut, Chevalier, Marie et Fourcade, Pomaret et tout récemment en 1923 ceux de MM. Clément Simon, Lacapère ; J. Benech, de Nancy ; Legrain, Gougerot, Milian, etc., etc...

Chimie du Bismuth

A) *Les diverses préparations employées.* — On utilise dans le traitement de la Σ divers sels de bismuth : les uns sont solubles, les autres sont insolubles.

I. **Sels solubles.** — a) *Tartro-bismuthate de sodium et de potassium en solution aqueuse ou « Luatol ».* — Ce produit est une solution glycosée et neutralisée de tartro-bismuthate de Na et de K. Il con-

tient 35 o/o de Bi et par suite on a calculé que 0 gr. 10 de tartro-bismuthate de Na et de K sec contient 0 gr. 035 de Bi métallique. Ce sel répond à la formule :



Dans le commerce il est livré en ampoules de 1 centimètre cube enfermant 0 gr. 10 de tartro-bismuthate.

b) *Tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble, en suspension huileuse.* — C'est un sel acide; une petite quantité d'acide phénique (0,50 pour 100) est ajoutée dans le liquide, pour diminuer l'effet douloureux de l'injection. Ce sel renferme 0 gr. 10 de produit actif par centimètre cube.

c) *Benzo-bismuth de Grenet et Drouin.*

II. **Sels insolubles.** — a) *Le tartro-bismuthate de Na et de K insoluble en suspension huileuse ou « Trépol ».* — C'est avec ce sel que furent faites les premières expériences. Il contient environ 55/100 de bismuth. La préparation renferme 0 gr. 10 de substance active par centimètre cube, correspondant à 6 centigrammes de bismuth. Insoluble, il est présenté en suspension huileuse dans des ampoules contenant quelques billes de verre, ce qui, en agitant, permet de rendre homogène la suspension au moment de l'emploi.

B) *L'iodo-bismuthate de quinine ou « quinby » ou quinio-bismuth.* — C'est un corps que l'on obtient par l'action du réactif iodo-quininique sur une solution azotique de sous-nitrate de bismuth. Il est de couleur rouge vermillon et contient 30 o/o de bis-

muth métallique. L'iodo-bismuthate de quinine est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'acide azotique, avec mise en liberté d'iode. Le « quinby » est dosé à 10 centigrammes d'iodo-bismuthate de quinine par centimètre cube, correspondant à 2 cgr. de Bi-métal. Il est moins actif que le tartro-bismuthate et que l'hydroxyde de bismuth, parce qu'il est moins riche en métal. L'adjonction de quinine a pour but de combattre les effets anémians du Bi.

Il existe aussi un iodo-bismuthate de quinine utilisé sous le nom *d'érythroluès* et qui est dosé à 20 centigrammes d'iodo-bismuthate de quinine par centimètre cube correspondant à 4 centigrammes de Bi-métal.

C) L'hydroxyde de bismuth ou oxyde hydraté de bismuth. Il a été fait deux spécialités :

Le *curaluès* dosé à 9 cgr. 3 d'oxyde de Bi par centimètre cube correspondant à 8 centigrammes de Bi-métal.

Le *muthanol*, dosé à 17 cgr. 5 de l'hydroxyde de Bi par centimètre cube. Le muthanol est présenté comme radifère, en raison de l'adjonction de bromure de mésothérium.

D) L'oxychlorure de bismuth, ou *bisclorol*. C'est un sel insoluble en suspension dans l'eau camphrée. Les ampoules sont dosées à 0,20.

E) Le ditrioxibismuthobenzol qui est un composé de la série aromatique.

F) Le *bismuth précipité* qui est du bismuth métallique préparé par réduction du tartro-bismuthate de

sodium et obtenu de la sorte à l'état de division extrême. On le vend sous le nom de « néo-trépol ». Il contient 9 centigrammes de bi-métal par centimètre cube.

G) Le bismuth colloïdal, spécialisé sous le nom d'*ionoïde de bismuth*. Chaque centimètre cube est dosé à 3 mgr. 3. Il faut aussi signaler un Sullinate de bismuth et le Sigmuth qui est une combinaison bismuthique en milieu soufré.

Posologie des sels de bismuth

La posologie des sels de bismuth, dit le professeur Spillmann, est schématique et n'a rien de définitif. Elle peut être modifiée suivant la tolérance du malade.

Au début, quand on employait le bismuth pour la première fois, les auteurs utilisaient des doses fortes. Cependant on a tendance actuellement à les abandonner, car elles sont difficilement réalisables et surtout praticables, soit à cause de la douleur locale, soit aussi à cause de la stomatite qu'elles provoquent. En effet, chez certains malades, dit Smilyanitch de Nancy, malgré toutes les précautions, on a pu observer de la douleur, parfois assez vive et pouvant durer un jour ou deux. La plupart du temps toutefois, il n'y a qu'une sorte de gêne ou mieux encore de tension dans la région piquée. En dehors de la douleur locale il survient souvent de la gingivite et de la stomatite bismuthique. Il est vrai que dans ces cas, la

dose de médicament employée n'entre pas seule en compte, et qu'il faut aussi faire attention à l'état antérieur de la bouche et des dents.

Actuellement, d'après les auteurs, on injecterait 0 gr. 10 tous les deux jours ou 0 gr. 20 tous les quatre jours — on fait une série de 10 à 15 injections — et le malade a reçu en tout 2 à 3 grammes de composé bismuthique. Le bismuth ne s'emploie pas à doses croissantes. Quand une série est terminée, on recommence après un mois et demi de repos. Ces doses que nous indiquons s'appliquent aux tartro-bismuthates.

Les malades supportent mieux les « oxydes de Bi » quoiqu'ils contiennent une forte proportion de Bi-métal. Pour Legrain et L. Brin, on peut atteindre les doses de 0 gr. 20 d'oxyde de Bi, deux fois par semaine, soit 0 gr. 32 de Bi-métal par semaine. La série comporte une douzaine d'injections.

Les iodo-bismuthates de quinine, dit Legrain, sont très bien tolérées, mais leur proportion en Bi est faible. L'auteur fait deux à trois injections par semaine de 0 gr. 30 chaque fois de quinquy, soit 0 gr. 18 de Bi-métal par semaine, avec une quinzaine d'injections par série.

Ce sont des doses plus fortes qu'emploie le Dr Simon à Saint-Lazare, et, si nous nous reportons à son article du *Journal médical français*, nous lisons : « La posologie est assez délicate. Au début de nos essais, nous injectons trois fois par semaine, « chaque fois 0 gr. 30 de tartro-bismuthate, soit

« 0 gr. 90 par semaine. L'action thérapeutique était
« très belle et très rapide. Mais nous provoquions
« souvent de la stomatite. Nous avons alors diminué
« nos doses et nous n'avons plus donné que 0 gr. 10
« de tartro-bismuthate ou d'hydroxyde deux fois par
« semaine, soit 0 gr. 20 par semaine. Cette dose est
« moins active que la précédente, mais elle nous a
« permis toujours d'éviter la stomatite et presque
« toujours la gingivite. Nous pensions avoir trouvé
« la bonne posologie quand 2 cas malheureux de
« Herxheimer graves, nous démontrèrent que notre
« réaction de traitement était insuffisant.

« Nous avons alors essayé des doses plus fortes et
« nous avons pu faire supporter sans inconvénient
« 0 gr. 60 ou même 0 gr. 80 d'hydroxyde de Bi par
« semaine en deux injections, soit respectivement
« 0 gr. 51 ou même 0 gr. 80 de bismuth métal. » Ces
chiffres sont très supérieurs à ceux qui sont généra-
lement préconisés, ajoute l'auteur, mais à son avis,
les doses habituellement recommandées seraient
insuffisantes.

Les enfants supportent bien le médicament à la
dose de 0 gr. 10 et même de 0 gr. 20 d'hydroxyde par
semaine (soit 0 gr. 086 ou 0 gr. 17 de Bi-métal).

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, les séries sont
de 10 à 15 injections, puis le malade devra rester au
repos pendant un mois à un mois et demi environ. Le
traitement ultérieur est basé sur les signes cliniques
et surtout sur la réaction de W. mais il est préférable
de ne pas cesser le traitement bismuthique aussitôt

que l'on aura obtenu la négativation de la réaction de Bordet-Wassermann.

Il nous reste à signaler que les syphiligraphes ont tendance de plus en plus à accorder leurs préférences aux sels solubles.

Modes d'injection

Presque tous les sels de bismuth employés sont administrés dans la région fessière, en injections intramusculaires profondes. Tout le monde connaît les points d'élection où se pratique l'injection : le point de Barthélemy, le point de Galliot, de Fournier, de Smirnoff.

Il faut éviter le nerf sciatique et le nerf fessier supérieur. Une zone où l'on ne risque pas de rencontrer de gros vaisseau, ni un nerf important, est celle de Milian, qui est comprise en haut et en dehors d'une ligne allant de l'épine iliaque postéro-supérieure au sommet du grand trochanter.

La zone de choix semble être la partie haute de la fosse iliaque externe.

Nous n'insistons naturellement pas sur la technique et l'instrumentation, ni sur les précautions à prendre.

Il faut surtout avoir grand soin d'agiter l'ampoule qui contient des billes de verre pour homogénéiser le liquide. Mais une technique soigneusement pratiquée réduit considérablement les inconvénients.

Action du bismuth

Il nous faut exposer maintenant quelle est l'action du Bismuth sur les différents accidents syphilitiques et sur la sérologie.

Sur l'*accident primaire*, le Bismuth agit favorablement et rapidement. Il est évident que le temps que mettra le chancre pour disparaître est variable, et dépend de son étendue. Mais la cicatrisation peut être obtenue en moyenne en une ou deux semaines. C'est l'opinion de Drouet et de Smilyanitch de Nancy ; c'est celle aussi du docteur Simon qui fixe un chiffre de treize jours. Des chiffres extrêmes ont été donnés et ceux-ci varient entre 1 injection et quatre jours d'une part et 8 injections et vingt-cinq jours d'autre part.

Il est possible d'arrêter l'évolution de la maladie comme avec l'As si le chancre est traité tout à fait au début, huit jours au maximum après son apparition. Sur les diverses formes *d'accidents secondaires*, il existe un effet tout aussi efficace du bismuth. En cinq ou dix jours, la roséole disparaît. Les plaques muqueuses de la gorge guérissent vite, les syphilides cutanées, palmaires disparaissent aussi rapidement, les lésions cutanées « sèches » sont toutefois plus rebelles.

Les accidents tertiaires cutanés, les tubercules, les gommes, les ulcérations, s'effacent sous l'action des sels de Bi et avec une rapidité presque égale à l'Ar-senic. « Chez un malade atteint de syphilome diffus

de la cloison du nez avec perforation et élimination de séquestres, dit M. Simon, la cicatrisation a été obtenue en six semaines avec six injections. » Le même syphiligraphe a également guéri deux ulcères de jambe et une syphilide tertiaire. Les aortites sont rapidement soulagées.

Pour ne rien omettre indiquons l'action du Bi sur la sérologie, c'est-à-dire sur la réaction de Wassermann. Le Bi a une action bien supérieure au Hg, en le comparant à l'arsenic, on admet généralement qu'il donne une réaction moins rapide que ce dernier médicament, mais par contre la négativité obtenue serait plus durable. On a cité de très nombreuses observations, Fournier et Guénot ont traité 18 malades ayant un accident primaire avec une réaction de Wassermann positive. Chaque malade a reçu 2 à 3 grammes de produit actif en moyenne, et sur ces 18 cas, 6 ont eu une séro-réaction négative après le traitement ; chez les autres, la réaction a été atténuée.

Fournier et Guénot disent qu'il est de règle que des malades, traités pendant la période secondaire de la Σ , ne voient pas leur Wassermann devenir négatif tout de suite.

Le bismuth, ajoute encore le Dr Simon, a plusieurs fois agi très activement sur des réactions positives dont quelques-unes avaient résisté à l'arsenic.

Voici la statistique de MM. Fournier et Guénot :

Syphilis primaire :

	Négatif	Partiel	Positif
	$\overline{\quad}$	$\overline{\quad}$	$\overline{\quad}$
	o	+ —	+
Avant traitement.	8 o/o	25 o/o	67 o/o
Après traitement.	63 o/o	37 o/o	o o/o

Σ secondaire :

	Négatif	Partiel	Positif
	$\overline{\quad}$	$\overline{\quad}$	$\overline{\quad}$
	o	+ —	+
Avant traitement.	o o/o	28 o/o	72 o/o
Après traitement.	90,5 o/o	4,5 o/o	5 o/o

Quant à la syphilis nerveuse dont le problème est si angoissant à résoudre, son traitement par les sels de bismuth a soulevé les opinions les plus diverses, et nous verrons plus loin ce que l'on doit penser de cette question.

Inconvénients du Bismuth

Ce chapitre ne serait pas complet, si nous ne disions quelques mots des accidents qui peuvent survenir à la suite des injections de sels bismuthiques. D'ailleurs, ajoutons tout de suite que ces complications sont d'une gravité beaucoup moins grande que celles provoquées par l'arsenic et le mercure, et quelques précautions suffisent à les éviter.

Accidents locaux. — On peut observer à la suite des injections de la douleur, de la tuméfaction ou des indurations à leur niveau. Mais si l'on tient

compte de la susceptibilité de chaque malade, si l'on est sûr de la valeur des produits employés et si l'on observe une technique impeccable, ces ennuis seront grandement diminués.

Réactions générales. — Clément Simon a signalé dernièrement un cas de mort, mais ces accidents graves sont excessivement rares et il suffit de se rappeler que le traitement par le bismuth est contre-indiqué, en principe, chez les asthéniques et les débilités.

Les *accidents buccaux* sont, par contre, extrêmement fréquents, mais la stomatite bismuthique est assez bénigne et pour la prévenir, trois conditions doivent être réalisées : mise en état de la bouche, soins constants pendant la cure, posologie bien réglée.

Albuminurie. — On la voit survenir quelquefois sous une forme légère et elle disparaît rapidement après la cessation du traitement.

En résumé, le bismuth bien manié est d'une innocuité presque absolue, ce qui est un avantage précieux sur la médication arsenicale.

Excellent cicatrisant des lésions secondaires et primaires contagieuses, ce produit est plus actif au point de vue prophylactique que le mercure, mais son efficacité paraît cependant moins rapide que celle du novarsénobenzol. Nous ignorons encore son action exacte sur la réaction de Wassermann et surtout ses résultats éloignés ; aussi son emploi exclusif dans les syphilis primaires et secondaires

reste discutable au moins actuellement, mais son efficacité incontestable le fait indiquer d'une façon formelle dans tous les cas d'arséno et mercuro-résistance et il nous paraît intéressant, joint à nos observations personnelles, de rapporter les différents cas de guérison ou d'amélioration, obtenus par le bismuth dans divers cas de Σ rebelles à tous les traitements classiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (M. Guibert, de Tours)

Syphilis primaire

M. P..., âgé de 46 ans. Vient nous consulter le 9 novembre pour une petite lésion du fourreau de la verge. La lésion a les dimensions d'un haricot environ, elle est indurée nettement, remonte à une huitaine de jours et est apparue à peu près trois semaines après un coït suspect. Elle s'accompagne d'une légère adénite inguinale indolore. L'examen de la sérosité par le procédé de Fontana-Tribondeau dénote la présence de quelques tréponèmes. Nous posons donc le diagnostic de chancre induré et commençons aussitôt un traitement mixte par des injections intra-veineuses de novar et intra-musculaires d'huile au calomel. Nous débutons à la dose de 0 gr. 15 et montons de sept jours en sept jours jusqu'à la dose de 0 gr. 90. Le malade reçoit en tout 6 gr. 25 de Novar. Or, pendant toute la durée du traitement, au lieu d'une amélioration quelconque, nous constatons une aggravation progressive de la lésion. Elle augmente d'étendue sans toutefois prendre une allure vraiment phagédénique. Peu à peu, elle arrive à atteindre à peu près les dimensions d'une pièce de 5 francs ; les bords sont déchiquetés, irréguliers, taillés à pic et le tout a la consistance d'un macaron. Le suintement séro-purulent est très abondant et peut tenir

en partie à des infections surajoutées par manque d'hygiène du malade. Enfin tous les traitements possibles surajoutés, usuels ou non, air chaud, antiseptiques, balnéation chaude ne donnent absolument aucune amélioration. Le processus semble à un point mort, sans qu'il se produise la plus petite apparence de tendance vers la cicatrisation. Voyant que tous les moyens sont impuissants, et que même les doses massives ne nous donnent aucun résultat, nous décidons sans grand enthousiasme de tenter le traitement par le tartro-bismuthate de K et de Na. Nous unissons l'usage externe en pommade à l'usage interne en injections bi-hebdomadaires de la solution huileuse par la voie intra-musculaire.

Au bout de 6 injections, nous commençons à constater un affaissement très net et une régularisation des bords de la lésion qui, elle-même, devient plus souple. Depuis, la tendance vers la guérison est rapide et à la huitième injection nous suspendons tout traitement local, la cicatrisation étant presque complète. Le médicament a été en principe bien toléré, pas de stomatite. Certaines injections ont seulement donné au moment même une réaction douloureuse extrêmement violente.

Ce cas nous a paru devoir être publié. C'est la première fois que nous nous trouvons en présence d'un accident primitif bactériologiquement contrôlé, résistant, à la fois à un traitement mercuriel et arsenical également intensif. D'autre part, l'action héroïque et élective du tartro-bismuthate de K et de Na, nous semble constituer un document intéressant.

En résumé, accident primitif soumis dès le début à un traitement mixte par des injections intra-muscu-

laire d'huile au calomel et par des injections intra-veineuses de Novar (6 gr. 25) et à des soins locaux. Aucune amélioration.

Huit injections de tartro-bismuthate de K et de Na intra-musculaires amènent la cicatrisation.

OBSERVATION II (in thèse de Smilyanitch, Nancy)

Syphilis maligne précoce

Sujet atteint de syphilis maligne précoce. Ce malade reçut une série de 36 injections de 0 gr. 02 de benzoate de mercure. Au cours du traitement et malgré ce traitement, le malade présenta de graves accidents ulcéreux trois mois après le début. Il fut soumis à la médication bismuthique et la cicatrisation a été obtenue en huit jours avec 12 injections d'iodo-bismuthate de quinine.

En résumé, action rapide du quinby (12 injections) là où 0 gr. 72 de benzoate de mercure avaient échoué.

OBSERVATION III (MM. Gouin et Y. Jégat)

Syphilis secondaire

L. T..., 32 ans, a présenté un chancre Σ du méat et a reçu 3 séries de 914. Au cours de la troisième série faite pour une syphilide ulcéreuse de la langue présente des syphilides muqueuses (plaques muqueuses de la lèvre). Le malade était dans sa troisième série de 914 et avait reçu 3 gr. 60 de Novar,

plus 0 gr. 15 de cyanure de Hg, quand malgré ce traitement mixte les plaques muqueuses apparurent présentant des tréponèmes en quantité à l'ultra-microscope. Cette arseno et mercurio-résistance et le caractère rebelle de cette syphilis maligne nous firent mettre le malade au sismuth. Le malade reçoit 2 gr. 40 de sismuth en 12 injections. A la troisième injection, les plaques avaient disparu et à la cinquième injection les lésions de la langue se cicatrisaient.

En résumé trois séries de 914 et 15 centigrammes de cyanure de mercure n'ont pas empêché l'apparition et l'évolution d'accidents secondaire ; 2 gr. 40 de bismuth font disparaître ces lésions.

OBSERVATION IV (Personnelle)

Syphilis secondaire

E. T ... présente le 30 mars 1920 un chancre induré presque cicatrisé du sillon. Le Wassermann est fortement positif. Le malade a déjà reçu en ville huit piqûres de cyanure.

Du 30 mars 1920 au 25 mai 1920, on lui fait :

0,15 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,60 $\times$ 2, soit en tout 4 gr. 50 de Novar.

Après une interruption de un mois, il reçoit du 25 juin au 25 août, une nouvelle série de :

0,15 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,60 $\times$ 2 ; 0,75 $\times$ 5,

soit 5 gr. 95 de Novar.

Après un mois de repos, il reçoit de nouveau du 25 septembre au 15 novembre 1920, une série de :

0,15 ; 0,45 ; 0,60 $\times$ 5 ; 0,75 ; 0,90 soit 5 gr. 25 de Novar.

Le malade présente alors quelques douleurs abdominales avec diarrhée, aussitôt après l'injection.

Durant les mois de novembre, décembre 1920, janvier et février 1921, on lui fait une série d'huile grise et en même temps une nouvelle série de :

0,15 ; 0,45 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,60 $\times$ 5, soit 4 gr. 05 de Novar.

Le 20 février 1921 ; le malade est porteur de plaques de leucoplasie linguale et se plaint de céphalée.

Du 3 mars 1921 au 12 avril 1921, il reçoit 13 piqûres de cyanure. Sans interruption du 20 avril 1921 au 3 juin 1921, nouvelle série de :

0,30 ; 0,45 ; 0,60 ; 0,75 $\times$ 5, soit 5 grammes de Novar.

Les plaques linguales persistent. Après un mois et demi de repos, on lui fait du 21 juillet au 30 juillet 1921, 5 piqûres de cyanure.

On cesse pour diarrhée et on refait immédiatement du 1^{er} août 1921 au 6 octobre 1921, une nouvelle série de :

0,30 $\times$ 2 ; 0,45 $\times$ 2 ; 0,60 $\times$ 4, soit 3 gr. 90 de Novar.

Le malade est mis au repos jusqu'au 8 décembre.

Les lésions de la langue qui avaient disparu après la dernière série ont reparu de nouveau. On fait un examen à l'ultra-microscope qui est négatif. Le malade reçoit alors 5 piqûres d'huile grise et immédiatement après une nouvelle série de :

0,15 ; 0,30 ; 0,45 ; 0,60 $\times$ 3, soit 2 gr. 70 de Novar.

A ce moment, la leucoplasie linguale persiste et le 8 mars 1922, des douleurs nocturnes dans le tibia droit font leur apparition. On continue la série par :

0,75 $\times$ 2 ; 0,90 $\times$ 3, soit 4 gr. 20 de Novar.

Le 24 mars 1922 tout a disparu.

Le 14 avril, après trois semaines d'interruption, les lésions de la langue réapparaissent de même que les douleurs dans le tibia droit. Devant de semblables résultats le malade est mis au quinio-bismuth.

Le 5 mai 1922, à la quatrième injection, on note une grosse diminution des douleurs et la disparition de la leucoplasie linguale.

Le 12 mai 1922, à la septième injection, le malade ne souffre plus et la guérison des plaques muqueuses se maintient.

Le traitement est continué jusqu'au 30 juillet 1922 et le malade a reçu en tout 15 injections de 3 centimètres cubes de quinio-bismuth.

Après un arrêt imprévu de trois semaines, il revient le 21 juillet 1922 sans aucun accident. Il reçoit jusqu'au 19 août 1922, 6 nouvelles injections de quinio-bismuth. Nouvel arrêt de six semaines. Il revient le 29 septembre 1922, sans accidents. On le met au curalguès dont il reçoit jusqu'au 20 février 1923, 20 injections.

Le malade revu récemment va bien.

En résumé, il s'agit d'un homme dont la syphilis a été soignée intensivement dès le début et qui a reçu dans l'espace de un an et demi :

Quinze injections de cyanure de Hg.

Cinq injections d'huile grise.

Et un total de 35 gr. 55 de novarsénobenzol.

Ces doses ne peuvent pas être qualifiées d'insuffisantes, et la résistance à l'égard de l'As et du Hg est ici indiscutable.

Soumis au traitement bismuthique, le malade voit ses accidents s'amender vers la quatrième injection de quinby pour disparaître définitivement à la septième injection. Il est intéressant de noter que l'amélioration se maintient depuis un an.

OBSERVATION V (Mandel)

Syphilis secondaire à localisation cérébrale

Malade dont l'affection syphilitique semblait s'attaquer d'emblée au système nerveux et qui depuis deux ans souffrait de céphalée intense, malgré des doses répétées et considérables de gr¹⁴. Deux injections de sel de bismuth font disparaître complètement les céphalées.

En résumé, efficacité de la médication bismuthique à doses faibles, dans un cas de syphilis secondaire du système cérébro-spinal réfractaire au mercure et à l'arsenic même employé à haute dose.

OBSERVATION VI (Personnelle)

Syphilis cérébrale

M. R..., âgé de 25 ans est atteint d'une Σ ignorée probablement héréditaire. Le premier accident remonte en septembre 1919: hémiparésie droite occupant la face, les membres supérieur et inférieur et apparaissant brusquement. Cette hémiparésie a été précédée pendant un an de crises extrêmement fréquentes de céphalée, mal soulagées par l'as-

pirine. Six mois auparavant, le malade avait eu une parésie de la jambe droite durant quelques instants accompagnée de vertige, à laquelle, il n'avait attaché aucune importance. La réaction de Bordet-Wassermann est positive.

Durant les années 1919-1920 le malade reçoit :

Trois séries de 20 piqûres de cyanure et une série de cyanure de mercure intra-musculaire.

A ce moment la céphalée disparaît, on ne relève aucun trouble moteur, les réflexes oculaires sont normaux, mais on note une inégalité pupillaire.

En juin 1920, reprise de la céphalée, on fait alors :

Une série de 0,15 ; 0,30 ; 0,60 $\times$ 3 soit 2 gr. 25 de Novar.

En octobre 1920, nouvelle série de : 0,15 ; 0,30 ; 0,45 $\times$ 2 ; 0,60 $\times$ 2 soit 2 gr. 55 de Novar.

De février à avril 1921, nouvelle série de : 0,15 ; 0,45 ; 0,60 ; 0,75 $\times$ 2 soit 2 gr. 75 de Novar.

En octobre, il est fait une série d'huile grise.

A la fin de cette série, la céphalée reparaît plus intense avec des fourmillements dans la main et le pied droits. On fait alors :

De novembre 1921 à janvier 1922 : 20 piqûres de novar-sénobenzol sous-cutané (2 par semaine) de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 chacune

Malgré le traitement arsenical sous-cutané, les maux de tête sont persistants et paraissent même aggravés à la suite de chaque injection.

De fin janvier 1922 au 27 mars 1922, on fait :

Une série de 0,15 ; 0,25 ; 0,30 ; 0,40 ; 0,60 $\times$ 2 ; 0,75 ; 0,85 ; 0,90 $\times$ 3 soit de 6 gr. 50 de Novar.

La céphalée disparaît et le malade ne présente aucun trou-

ble moteur. Sans interruption on fait une série d'huile grise (4 injections de 0 gr. 10). Reprise de la céphalée.

Sans interruption du 20 avril 1922 au 2 juin 1922, nouvelle série de :

0,30 ; 0,45 ; 0,60 ; 0,75 ; 0,90 $\times$ 3 soit 4 gr. 80 de Novar.

La céphalée disparaît, mais on est obligé d'interrompre le traitement pour sécheresse de la peau et fatigue générale.

A la fin du mois de juin 1922, réapparition des céphalées et des vertiges.

On met alors le malade au bismuth.

De juillet 1922 à août 1922, on fait 20 injections de quinby.

L'amélioration est complète et persistante. Aucun trouble.

Une nouvelle série de 12 quinby est faite en janvier et février 1923.

Le malade revu en mars 1923, va tout à fait bien.

En résumé, un traitement ininterrompu de novembre 1921 à juin 1922, c'est-à-dire pendant huit mois, d'abord à petites doses, puis à hautes doses, non seulement s'est montré tout à fait inactif, mais encore a donné lieu à des manifestations d'intolérance grave. Le bismuth put être employé sans inconvénient et permit de soulager rapidement le malade.

Un total de 18 gr. 80 de Novar intraveineux.

20 piqûres de Novar sous-cutané.

60 injections de cyanure intraveineux.

1 série de cyanure intramusculaire.

1 série d'huile grise.

4 injections de 0, gr. 10 d'huile grise n'ont apporté aucun résultat.

32 injections de quinby amènent une amélioration rapide.

OBSERVATION VII (Gougerot)

Syphilis conjugale

Un homme de 38 ans se présente le 20 décembre 1921, à la consultation atteint d'un chancre induré typique du sillon balano-préputial : L'ultra-microscope montre de nombreux tréponèmes dans l'exsudat. Le Bordet-Wassermann pratiqué à cette date est encore négatif, car le chancre ne date que de huit jours. Le malade est aussitôt mis au traitement et reçoit une série de 10 piqûres de novarsénobenzol aux doses croissantes de :

0,15; 0,30; 0,45, 0,60; 0,75 $\times$ 6, donc au total 6 grammes.

Cette série de piqûres, commencée le 20 décembre 1921, se termine le 5 mars 1922.

Dès la troisième piqûre, l'accident primitif est à peu près complètement disparu et guérit bientôt : au début donc, cette syphilis n'était pas arséno-résistante.

Le traitement, arrêté en date du 5 mars, est repris le 15 avril 1922.

Le malade reçoit une nouvelle série de 10 piqûres de novarsénobenzol identique comme nombre, doses et intervalles de temps, à la première série d'injection, donc :

0 gr. 15 à 0 gr. 75 et dose totale de 6 grammes.

Ce deuxième traitement, commencé le 15 avril, prend fin le 1^{er} juillet : le malade paraît guéri.

A peine mis au repos, le malade se présente de nouveau à la consultation (5 juillet) montrant à la paume des mains et

simultanément à la plante des pieds, de multiples syphilides secondaires papulo-cornées de dimension moyenne d'une pièce de 0 fr. 50 aux mains, plus volumineuses à la plante des pieds. Au toucher, ces éléments sont durs, ligneux et de couleur lie de vin. Les plus avancées en date sont nettement cornées et de couleur jaunâtre. Le malade affirme que ces lésions ont commencé avant la fin de la cure. Le Bordet-Wasserman à cette date (12 juillet) est positif total : H^0 , sans aucun accident.

Dès que la syphilis du mari apparut certaine, la femme, qui avait eu un seul rapport avec le malade depuis l'apparition chez ce dernier de l'accident primitif, est mise en traitement prophylactique. Elle reçoit 3 injections de novar de 0, 15 ; 0, 30 ; 0, 45 du 22 décembre 1921 au 8 janvier 1922, mais elle présente dès la troisième injection (8 janvier) une intolérance marquée à l'arsenic : fièvre intense, vomissements, subictère, et sur tout le corps apparaît un érythème, qui disparaît rapidement en quelques jours dès la cessation du traitement (il faut noter que cette femme a un foie nettement déficient, conséquence d'éthylisme avéré).

Le 12 février 1922, la femme présente à son tour un chancre induré typique de la fourchette avec un gros ganglion inguinal gauche indolore. Le Bordet-Wasserman est encore négatif (H^0) le 18 février.

Du 16 février au 5 avril, elle reçoit immédiatement douze piqûres de 1 centimètre cube d'Eparseno, faites à raison de deux par semaines pendant six semaines consécutives, qui guérissent le chancre.

Puis elle fait une deuxième cure de 12 injections, du 8 mai au 25 juin. Mais entre les 11^e et 12^e piqûres (20 juin) appa-

raissent, sur la face antérieure et extérieure des deux avant-bras, des éléments maculeux rougeâtres, arrondis, disséminés, de dimensions variables, allant du volume d'une pièce de 0, 50 à celui d'une pièce de 2 francs. Très rapidement, ces éléments s'élargissent, atteignant les dimensions d'une pièce de 5 francs et parfois davantage. Ils s'indurent et se présentent recouverts d'une pellicule, mince, dure, sèche, craquelée par endroits. La malade nerveuse, inquiète, accuse de vives démangeaisons. Il n'est pas douteux qu'il s'agit de larges syphilides papuleuses, groupées, psoriasiformes, de la joue gauche, et de deux plaques muqueuses opalines situées sur la face dorsale de la langue, de part et d'autre de la ligne médiane, le Bordet-Wasserman jusque-là négatif, est positif total (H*) le 25 juin 1922.

La malade est mise au traitement bismuthé le 27 juin et son mari le 5 juillet. Ils reçoivent l'un et l'autre une série de 12 injections d'hydroxyde de bismuth (curalûès de Lafay) à raison de 2 injections par semaines durant six semaines consécutives.

Chez la malade, dès la troisième piqûre, le 2 juillet 1922, disparaissent les syphilides groupées, de la joue et les plaques muqueuses linguales, les larges éléments infiltrés des avant-bras s'affaissent et pâlissent, puis disparaissent vers la sixième injection. A la fin de cette série d'injections de Bi, la patiente est complètement guérie. Seules persistent très pâles, et s'atténuant de jour en jour, des macules pigmentaires, au niveau de chacun des éléments constatés.

Chez le malade, les syphilides palmaires et plantaires sont complètement disparues le 17 juillet, c'est-à-dire après la sixième piqûre de curalûès.

Enfin à la fin de cette série d'injections bismuthées, le 30 juillet, le Bordet-Wassermann est négatif (H^s). Il y a donc non seulement guérison clinique, mais sérologique.

Depuis juillet, c'est-à-dire depuis cinq mois, on a poursuivi avec succès la médication bismuthée, qui est très bien tolérée.

Aucun accident n'est apparu depuis le 30 juillet 1922 et le Wassermann des mari et femme est resté dès lors négatif (H^s).

En résumé, dit Gougerot, il s'agit d'une syphilis conjugale qui d'abord obéit aux arsénobenzènes, puis dont les accidents apparaissent sous une forme identique et spéciale (secondo-tertiaire), malgré le traitement : donc arséno-résistance. Chez l'homme et la femme, après la première cure, le chancre se cicatrise, chez tous deux à la fin de la deuxième cure, les syphilides papulo-squameuses apparaissent ; pas d'explosion classique des accidents secondaires ; le Bordet-Wassermann négatif à la période du chancre est devenu positif total lors de l'éruption. Chez tous deux, le bismuth sous la forme d'hydroxyde (curalugès) a amené une guérison rapide, clinique et sérologique, guérison qui se maintient depuis plus de cinq mois.

Le mari traité dès le début a reçu des doses de 0 gr. 75 de 914 et deux doses totales de 6 grammes avec un arrêt de quarante jours. Les partisans des hautes doses objecteront que la dose de 0 gr. 75 est trop faible et que l'arrêt de quarante jours est trop long. Chez la femme on peut incriminer des cures

trop faibles. Le traitement préventif par le 914 a été trop court en raison de l'intolérance (0 gr. 90 seulement au total). La première cure d'éparséno ne fut que de 3 grammes environ et « trop étalée » en cinq semaines. La deuxième cure enfin (0 gr. 25 de 914 deux fois par semaine) fut trop lente. Mais chez combien de malades on procède de la même façon sans noter la transformation arséno-résistante.

Par contre, il est remarquable de voir la rapidité d'action du bismuth dans ces deux cas : 3 piqûres chez la femme et 6 piqûres chez l'homme font disparaître les lésions.

OBSERVATION III (D^r Sauphar)

Syphilis secundo-tertiaire

Mlle O. P... se présente le 7 juillet 1921 avec une syphilde érosive de la lèvre inférieure occupant : 1° la muqueuse ; 2° la commissure droite ; 3° débordant sur la joue où elle occupe un espace de 0,50 environ ; W = +. La Σ remonte à trois ans. Chancre génital attribué par la malade à un linge suspect (?). Les soins ont été à peu près nuls. On a fait 3 injections d'huile grise. La malade a pris des pilules pendant quelque temps, puis on lui a fait de nouveau des injections d'un liquide clair (du Hg, déclare la malade), probablement du biiodure ou du benzoate de Hg. Les phénomènes secondaires ont été peu accentués. La malade se souvient d'un peu de rougeur attribuée par elle à une crise alimentaire. Pas ou peu de maux de gorge. Chute de cheveux modérée.

Silence complet de la maladie pendant deux ans et demi jusqu'il y a un mois. A ce moment est apparue la lésion que nous avons signalée. Il s'agit d'une Σ érosive et la partie siégeant sur la muqueuse présente avec l'enduit grisâtre habituel tous les caractères des plaques muqueuses. Pas d'autres lésions dans la bouche ni au niveau des régions ano-génitales. Les deux amygdales sont cependant notamment hypertrophiées.

7 juillet 1921. — Il est procédé à une injection de 0 gr. 30 de Novo qui amène une réaction assez sérieuse : céphalée violente, mauvais état général, obligeant à répéter la même dose la semaine suivante.

13 juillet 1921. — On fait 0 gr. 30 de Novo. La lésion a suinté toute la semaine et a été, dit la malade, un peu plus douloureuse.

19 juillet. — La deuxième I. V. ayant été mieux supportée, on peut faire 0 gr. 45. La partie cutanée de la lésion entre nettement en voie de cicatrisation.

26 juillet. — I. V. = 0,60. La cicatrisation de la lésion cutanée et de la lésion muqueuse est complète.

Les 4-11-24 août. — I. V. = 0,75 (la malade pèse 48 kgr.). Wass. = 0 ; la semaine suivante, 1^{er} septembre, il est procédé à une piqûre d'huile grise à la dose de 0 gr. 07.

7 septembre. — La syphilide érosive a réapparu avec la même intensité sur la muqueuse, seule la partie cutanée reste cicatrisée, la partie muqueuse est en évolution avec le même enduit grisâtre opalin caractéristique. A la troisième piqûre d'huile grise la lésion est inchangée ; il semble dans les deux jours qui suivent qu'il se produise une tendance à la cicatrisation, mais ces phénomènes cessent bientôt et la malade revient la semaine suivante telle qu'elle était aupa-

ravant. La malade a une crise de larmes et demande un traitement plus actif. Elle est mise aux injections quotidiennes intraveineuses de cyanure de Hg à la dose de 1 centigramme. Pas d'amélioration sensible le 29 septembre.

8 octobre. → Reprise du Novo, 0,30, 0,45 et 0,60. La dernière injection le 20 octobre. A ce moment la lésion est toujours à peu près semblable, présentant nettement une tendance à la cicatrisation dans les deux jours qui suivent l'I. V. et puis le processus s'arrête et la lésion reprend son aspect primitif le jour de l'injection suivante.

Devant le désespoir de la malade nous avons recours au tartro-bismuthate de K.

Le 22 octobre 1921, il est fait 0 gr. 20 intra-musculaire.

Le 26 octobre, deuxième injection, la modification est déjà sensible.

Le 30 octobre, la cicatrisation est presque complète.

Le 4 novembre, elle est définitive.

Il a été fait une série de 12 injections de 0 gr. 20 chacune, tous les quatre jours, puis tous les cinq jours après la sixième.

La malade est complètement guérie avec un W. = 0, le 20 novembre 1921.

Elle a été revue successivement en avril et septembre 1922 et en mars 1923.

La guérison s'est montrée absolument stable et la muqueuse est parfaitement saine là où se trouvait la lésion. Toutefois le W. = 0 en 1922, s'est montré plus partiel en mars 1923, et il sera procédé à son retour d'un voyage à une série d'injections intra-musculaires d'iodo-bismuthate de quinine.

En résumé, accident secundo-tertiaire survenu à

la suite d'un traitement primitif insuffisant, cédant pendant un temps très court aux arsénobenzènes pour résister ensuite au mercure et à l'arsenic. Il est vrai que le traitement (5 gr. 25 au total de Novar et 0 gr. 20 d'huile grise) n'a pas été très intense. Notons qu'à la première injection de trépol la modification est déjà sensible et à la quatrième injection, la cicatrisation est complète.

OBSERVATION IX (Vigne et Moutte)

Syphilis secundo-tertiaria

Malade présentant des syphilides érythémateuses de la face et des syphilides papulo-hypertrophiques des commissures labiales ayant résisté dix mois à un traitement intensif par le mercure et l'arsenic.

Le malade a reçu en tout 7 gr. 50 de Novar et 0 gr. 50 de sels de mercure divers.

Une injection de 0 gr. 30 de quinby firent disparaître les lésions en un mois.

En résumé, échec de l'arsenic et du mercure ; action rapide du bismuth.

OBSERVATION X (Truffi)

Syphilis secundo-tertiaria

Malade porteur de 3 syphilomes de la verge, reçoit 3 injections de novarsénobenzol (0, 30 ; 0, 40 ; 0, 60) et 2 de calomel, ce qui n'empêche pas l'éclosion de syphilides papuleuses à

gros éléments. Une nouvelle série de novarsénobenzol (0,30 ; 0,45 ; 0,60 ; 0,75) ne provoque qu'une légère amélioration transitoire des accidents cutanés.

Vingt jours après, aggravation des manifestations spécifiques (croûtes rupiacées). Une nouvelle injection de 914 et une série de cyanure restent sans effet.

Traitement au trépol. Après la deuxième piqûre, les tréponèmes disparaissent de la lésion (examen sur frottis et sur coupes imprégnées à l'argent). L'amélioration, apparente déjà après les premières doses de bismuth, a progressé régulièrement. Les croûtes se sont détachées, les papules se sont aplanies, les ulcérations se sont cicatrisées après la cinquième injection.

En résumé, environ 3 gr. 40 de 914 ; 2 injections de calomel et une série de cyanure n'empêchent pas l'aggravation des manifestations spécifiques. Dès les premières injections de trépol, ces mêmes manifestations progressent franchement vers la guérison.

OBSERVATION XI (Milian)

Syphilis secundo-tertiaire

Malade de 30 ans couvert de syphilides papuleuses généralisées non encore traité.

Après cinq injections de novarsénobenzol aux doses de 30, 30, 45, 45, 60, nouvelle explosion de syphilides papuleuses du tronc, on continue le traitement aux doses de 75, 90, 90, 90, 90 et, seulement à la huitième injection, l'éruption disparaît presque entièrement ; à la fin de la série, réaction

de Wassermann totalement positive; sans interruption, série d'huile grise. A la cinquième piqure, récurrence des syphilides linguales, épicondylite droite, périostite et douleurs ostéocopes. Traitement par le tartro-bismuthate. Guérison des accidents à la cinquième piqure.

En résumé, malgré 6 gr. 45 de novar et une série d'huile grise, des récurrences se produisent; avec cinq injections de trépol on voit la guérison survenir.

M. Milian lui-même conclut : « on ne peut pas trouver d'observations objectives plus démonstratives de la puissance du bismuth survenant sur des accidents développés malgré le mercure et l'arsenobenzol. »

OBSERVATION XII (Dr Benech de Nancy)

Syphilis tertiaire

Femme de 40 ans, soignée en août et septembre 1921 pour une ostéo-périostite de la voûte crânienne au début et caractérisée à cette époque par des maux de tête à prédominance nocturne. Les traitements mercuriels et arsenicaux faits alors n'amenèrent que des résultats médiocres.

La malade très peu améliorée revient en mars 1922, dans un état lamentable; les maux de tête sont devenus intolérables, l'état général est très mauvais, l'amaigrissement considérable et des idées de suicide poursuivent cette malheureuse.

A ce moment, un traitement par les sels solubles de Bi est institué. Dès la cinquième injection intra-veineuse journalière les maux de tête disparaissent complètement, sauf

quelques douleurs sourdes de loin en loin ; dès la huitième tout rentre dans l'ordre. Devant l'apparition d'un liseré jinjaival, nous arrêtons le traitement pendant quatre jours et le reprenons par voie veineuse à raison d'une injection tous les deux jours (chaque injection : 0,10 de tartro-bismuthate soluble).

Ce traitement est fait pendant seize jours ; la malade quitte l'hôpital et revient tous les deux jours recevoir une injection de sel de Bi. L'état général est considérablement amélioré, la malade prend du poids et est absolument méconnaissable. Deux radiographies, une avant le traitement, l'autre après, permettent d'apprécier la beauté des résultats obtenus.

En résumé, 8 injections de sels solubles de bismuth amènent la résolution d'une gomme de la voûte crânienne alors que les traitements mercuriels et arsenicaux n'avaient donné que des résultats insuffisants.

OBSERVATION XIII (Tixier)

Syphilis héréditaire

Enfant de 12 ans régulièrement traité est, en octobre 1920 dans un état lamentable : ulcération gommeuse de la lèvre supérieure et surtout agitation extrême ; le liquide céphalo-rachidien contient une forte proportion d'albumine et beaucoup de lymphocytes.

L'enfant reçut en dix-huit jours dix injections intramusculaires de trépol, faisant un total de 1 gr. 55 de médicament.

Dès la troisième injection, tous les symptômes s'atténuèrent; vers le milieu du traitement, ils avaient entièrement disparu.

Une ponction lombaire faite après la dixième injection donnait issue à un liquide céphalo-rachidien normal.

En résumé, efficacité du trépol chez un enfant de 12 ans, hérédospécifique, rebelle au traitement classique.

OBSERVATION XIV (in *Journal Thérapeutique français*)

Syphilis nerveuse

Malade qui pendant une année, à la fin de chaque série arsenicale, à peine trois semaines après la dernière injection, présentait une neurorécidive qui se renouvela quatre fois. A chaque série succédait un répit de trois semaines, puis éclatait une céphalée terrible obligeant à reprendre le traitement; une seule série de Bi a fait tomber la lymphocytose rachidienne de 120 éléments à 4.

En résumé, nombreuses récurrences d'une syphilis nerveuse, malgré le traitement arsenical, cédant à une série de bismuth. Notons encore l'influence favorable du bismuth sur la lymphocytose.

CONSIDÉRATIONS

De cet ensemble de faits cliniquement relevés, il ressort que la résistance au mercure et à l'arsenic peut se rencontrer à toutes les périodes de l'infection syphilitique.

En parcourant la série de nos observations, nous voyons :

- 2 syphilis primaires ;
- 1 — primo-secondaire (conjuguale) ;
- 3 — secondaires ;
- 4 — secondo-tertiaires ;
- 1 — tertiaire ;
- 2 — héréditaires ;
- 1 — nerveuse,

qui, à des degrés divers et pour des raisons différentes encore mal élucidées, n'ont pas cédé au traitement mercuriel et arsenical.

Si, à propos de la spécificité conjuguale, on peut adopter la thèse d'un virus spécialisé, si, en présence d'une syphilis maligne précoce, on peut admettre l'accroissement de la virulence du spirille, dans d'autres circonstances, il est bien difficile de trouver une explication juste et précise de ce caractère rebelle du tréponème. Dans certains cas, on pourrait nous

reprocher que le traitement est incomplet et que le malade n'a pas reçu des doses d'arsenic et de mercure suffisantes. En admettant que cet argument soit valable pour certaines de nos observations, il en est d'autres où l'on doit reconnaître que le traitement a été conduit avec énergie et persévérance, notamment dans les observations IV et VI.

Le malade de l'observation IV, soigné régulièrement pendant un an et demi, a reçu, dans cet intervalle : 15 injections de cyanure de mercure, 5 injections d'huile grise et un total de 35 gr. 55 de novarsénobenzol ; on a fait, pendant huit mois, au malade de l'observation VI : 60 injections de cyanure intra-veineux ; 1 série de cyanure intra-musculaire ; 1 série d'huile grise ; 4 injections de 0 gr. 10 d'huile grise ; 20 piqûres de novarsénobenzol sous-cutané et un total de 18 gr. 80 de Novar intra-veineux. Il est indéniable que ce sont là des doses très élevées et on ne pourrait guère les augmenter sans risquer de dépasser les limites de la tolérance, comme le montre ce même malade qui a présenté, à un moment donné, des accidents d'intoxication arsenicale.

Quoiqu'il en soit, le fait existe, et les syphili-graphes peuvent se trouver alors grandement embarrassés pour sortir de cet impasse.

Quand la résistance ne se manifeste qu'à l'égard de l'un de deux médicaments, l'arsenic ou le mercure, on peut encore avoir recours à l'autre, mais, quand ces deux agents sont tous deux inactifs, on

est bien obligé de chercher un autre remède. Dans l'arsenal thérapeutique, on n'a eu pendant longtemps, comme adjuvants, que l'iode, le fer et autres toniques, les cures thermales auxquelles sont venus se joindre tout récemment les sels de terres rares.

Tout en ne cherchant pas à diminuer la valeur réelle de cette médication, on est obligé de reconnaître qu'elle n'est pas véritablement spécifique de la syphilis. L'emploi du bismuth, c'est incontestable, présente des avantages bien plus grands et son application est plus scientifique. Sans être aussi puissant que l'arsenic, c'est un spirillicide nettement supérieur au mercure ; d'après Milian, si l'on cote l'arsenic 10, le mercure est coté 4 et le bismuth 7.

Tous les auteurs, qui ont employé les sels de bismuth, ont eu des succès thérapeutiques encourageants avec ce produit, et à tous les stades de la maladie. Nous-mêmes avons pu constater son action énergique contre les différentes manifestations spécifiques : cicatrisation de chancre, d'accidents secondaires et secondaires-tertiaires ; disparition de la céphalée et des symptômes parétiques. Mais ce qui est surtout intéressant à noter, c'est la rapidité des résultats obtenus avec des doses relativement minimales de bismuth. Chez tous nos malades, les lésions s'amendent dès les premières injections.

Observation I. — Accident primaire. Cicatrisation avec 8 trépol.

Observation II. — Syphilis maligne précoce. Cicatrisation avec 12 quinby.

Observation III. — Syphilis secondaire. Cicatrisation avec 5 sigmuth.

Observation IV. — Syphilis secondaire. Cicatrisation avec 7 quinby.

Observation V. — Céphalée. Disparition avec deux injections d'un sel de Bi.

Observation VI. — Syphilis cérébrale. Amélioration complète avec 20 quinby.

Observation VII. — Syphilis conjuguale. Mari, guérison avec 6 curaluès. Femme, guérison avec 3 curaluès.

Observation VIII. — Syphilis secondo-tertiaire. Cicatrisation avec 4 trépol.

Observation IX. — Syphilis secondo-tertiaire. Cicatrisation avec 1 quinby (0,30).

Observation X. — Syphilis secondo-tertiaire. Cicatrisation avec 5 trépol.

Observation XI. — Syphilis secondo-tertiaire. Cicatrisation avec 5 trépol.

Observation XII. — Syphilis tertiaire. Cicatrisation avec 8 trépol.

Observation XIII. — Syphilis héréditaire. Guérison avec 10 trépol.

Observation XIV. — Syphilis nerveuse. Guérison avec 1 seule série de bismuth.

En résumé, environ 2 grammes de bismuth ont amené la guérison chez tous nos malades. Cette guérison s'est maintenue et chez tous ceux qui ont été revus, quelquefois même plusieurs mois après la cessation du traitement, aucune récurrence ne s'était produite.

Cette efficacité remarquable du bismuth dans la syphilis ne doit pas nous étonner et nous avons vu dans un chapitre précédent que son rôle d'agent spirillicide est aujourd'hui un fait établi. Robert et Sauton ont montré que les propriétés chimiques du bismuth et son mode d'action le rapprochent de l'atoxyl, de l'émétique et l'antimoine. Tout récemment Levaditi et Nicolau ont recherché si les sels alcalins de bismuth, qui ont une action si marquée dans la syphilis, se comporteraient comme l'atoxyl. Ils ont vu que l'extrait hépatique transforme le tartrobismuthate de potassium et de sodium, inactif *in vitro* comme l'atoxyl en un dérivé parasiticide qu'ils nomment le « bismoxyl » et qui agit au dixième de milligramme du sel employé. Ce dérivé prend également naissance au contact de petits fragments de rein, poumon, glande surrénale, etc..., bien que de façon moindre qu'avec l'extrait de foie.

Ce sont les matières protéiques qui jouent le principal rôle dans sa formation pour faire une « toxalbumine bismuthée », analogue à la toxalbumine arsénisée, mais qui aurait une action sur les spirilles aussi bien que sur les trypanosomes. Cette influence exercée sur l'atoxyl, l'émétique, l'antimoine et le bismuth semble montrer qu'il s'agit d'une loi générale, dans laquelle les composés trypanocides et spirillicides, quel que soit le métal employé, acquièrent dans l'organisme, sous l'influence des protéines, des propriétés nouvelles. Ce parallélisme peut nous apporter l'explication des résultats heureux obtenus

avec les sels de bismuth, quand les autres corps spirillicides sont inactifs.

Les humeurs de l'organisme du malade peuvent être réfractaires à une association avec l'arsenic et se combiner heureusement avec le bismuth. Dès l'entrée en jeu de ce métal, la réaction de défense de l'individu peut être subitement accrue et on sait qu'un produit, qui provoquerait brusquement un changement d'équilibre dans la constitution physico-chimique du sang, pourrait causer la mort du parasite par simple hétérotonie entre ce dernier et lui.

Admettons que nous ayons affaire à un virus spécialisé sur lequel les attaques du mercure et de l'arsenic n'ont pas eu de prise. Un nouvel agent de combat, le bismuth en la circonstance, est capable de triompher de cette résistance. On vient de signaler, dans le même ordre d'idées des observations de malaria où l'on voit les hématozoaires rebelles à la quinine être détruits par l'iode.

Si nous sommes en présence de spirochètes particulièrement virulents, dont l'arsenic et le mercure n'ont pu venir à bout, le bismuth intervient à son tour, joint ses effets destructifs à ceux des précédents, profite de l'affaiblissement du micro-organisme et lui donne le coup décisif. Cette association médicamenteuse dans la lutte contre les agents infectieux est une chose courante en médecine et des exemples nombreux ont prouvé que cette tactique était excellente. On pourrait invoquer aussi, que l'action de plus longue haleine de la médication bismuthique

maintient les spirochètes, déjà en état de moindre résistance, plus longtemps sous son effet toxique.

Le bismuth enfin, médicament nouveau venu, tout en intervenant pour son propre compte, peut faire cesser l'immunité héréditaire ou acquise du tréponème à l'égard de l'arsenic et du mercure et, par suite, réactiver en quelque sorte ces deux médicaments. C'est de ce principe que découle l'utilité de l'application d'une thérapeutique variée.

L'emploi des sels de bismuth trouve donc sa véritable indication dans tous les cas d'arséno et de mercurio résistance, qu'il s'agisse de syphilis cutanée ou viscérale, à quelque période que ce soit.

Un problème, et non des moindres, reste à résoudre : que peut-on attendre de la médication bismuthique dans les syphilis nerveuses résistant à l'arsenic et au mercure, en particulier le tabès et la P. G.? L'effet curatif du bismuth, dans certaines formes de la syphilis nerveuse, ne laisse aucun doute, et il est certain que la méningite syphilitique aiguë, la neuro-syphilis héréditaire et la méningite chronique semblent bénéficier sensiblement de ce nouveau mode de traitement. Des documents intéressants ont été relatés qui confirment cette opinion.

Dans l'observation V, le malade, souffrant d'une céphalée tenace au cours de la deuxième année, voit la guérison survenir après deux piqûres bismuthiques.

Chez l'enfant hérédo-syphilitique de l'observation VI, les crises convulsives cessent, dès que le traitement bismuthique est institué.

Une malade de Fournier et Guénot offrait tous les symptômes de la méningite spécifique : céphalée, raideur de la nuque, Kernig, 400 lymphocytes au millimètre cube dans le liquide céphalo-rachidien, dont le Bordet-Wassermann était fortement positif. Après 4 injections de trépol, ces troubles ont disparu en même temps que la lymphocytose tombait à 35 éléments le cinquième jour, à 12 le dixième jour, à 7 le quinzième jour ; influence favorable sur le Bordet-Wassermann du liquide.

Un résultat identique a été obtenu chez notre malade de l'observation XIV, avec abaissement du chiffre des lymphocytes.

Marie et Fourcade ont traité dix sujets atteints de syphilis nerveuse proprement dite (gommès, artérites cérébrales, névrites, myélites transverses) par le trépol et ont reconnu que ce médicament agit curativement dans chacun de ces cas.

Dans les affections dites parasymphilitiques, surtout dans la paralysie générale, l'efficacité de la nouvelle méthode fut moins concluante. Il semble que dans le tabès l'application des sels de bismuth trouve une indication au même degré que les arsénobenzènes. Des résultats appréciables ont été obtenus par divers auteurs. Benech, de Nancy, a soigné un tabétique avec une démarche hésitante, une abolition des réflexes et le signe d'Argyll-Robertson positif, ainsi que la réaction de Bordet-Gengou dans le liquide céphalo-rachidien. On a fait à ce malade tous les deux jours 0 gr. 10 de sels de bismuth par voie intra-

veineuse (1 gr. 50) ; au bout d'un mois, il quitte l'hôpital très amélioré ; sa démarche n'est plus hésitante, les pupilles réagissent à la lumière et il a pu reprendre ses occupations.

Drouet et Smilyanitch (Nancy) relatent l'observation d'un tabétique chez lequel après quatre mois de traitement par le bismuth, la démarche est moins incoordonnée, le Romberg est très atténué et les réflexes rotuliens sont redevenus normaux.

Marie et Fourcade conseillent d'employer le bismuth dans le tabès ascendant.

Hescher a constaté une amélioration chez 4 tabétiques : diminution de l'incoordination, disparition de l'incontinence d'urine et fécale.

M. Clément Simon cite de même des cas de tabès qui ont bénéficié de la médication bismuthique.

Lortat-Jacob et Roberti ont rapporté l'observation d'un tabétique grandement amélioré par le bismuth avec grosse diminution de la lymphocytose.

Tout récemment, MM. Fourcade, Jaloustre et Lemay, en se basant sur des observations de tabétiques soulagés par le bismuth, ont émis l'idée que ce médicament pouvait arrêter l'évolution des tabès jeunes et, peut-être, les fixer sur des destructions anatomiques parfaitement compatibles avec une existence normale.

C'est surtout, dans les crises gastriques et les douleurs fulgurantes du tabès, que les auteurs s'accordent pour reconnaître l'action extrêmement remarquable du bismuth.

Pour Fournier et Guénot les accès douloureux s'atténuent ou disparaissent dans les trois quarts des cas.

Dans la paralysie générale, les diverses opinions émises tendent toutes à démontrer l'échec absolu de la thérapeutique bismuthique. Marie et Fourcade, qui se sont occupés principalement de la question, n'ont relevé qu'une atténuation légère des symptômes morbides chez deux malades sur dix qu'ils ont traités dans leur service.

D'autres auteurs, parmi lesquels Hescher, Fourcade, Jaloustre et Lemay... ont constaté dans certains cas une stabilisation et même une légère régression des signes cliniques. Mais cette amélioration passagère ne doit pas toujours être attribuée au bismuth, car on sait que des périodes d'accalmie se voient assez souvent chez les paralytiques généraux.

Dans l'ensemble, ces divers résultats, obtenus déjà dans le traitement des syphilis nerveuses, permettent d'espérer que le bismuth, avec une technique mieux réglée, une forme médicamenteuse meilleure, puisse devenir le médicament de choix des affections spécifiques du névraxe.

Son action thérapeutique paraît due à son passage rapide dans le liquide céphalo-rachidien, comme ont pu l'observer MM. Fournier et Guénot ; de même selon Emery et Morin, les phénomènes convulsifs que présentent les chiens, lors des expériences faites en vue d'étudier la toxicité des sels de bismuth, et l'excitation génitale temporaire consécutive à chaque

injection chez certains sujets, prouvent bien l'action quasi élective du bismuth sur le système nerveux.

Sans vouloir conclure d'une façon définitive, on peut dire que l'efficacité du bismuth est manifeste dans les manifestations nerveuses de la syphilis, que son emploi est indiqué dans le traitement du tabès au même titre que l'arsenic, mais qu'il semble jusqu'à présent voué à un échec absolu dans la P. G.

Ceci nous amène à dire un mot des résultats malheureux du traitement bismuthique. Il ne faudrait pas penser qu'aucun cas de syphilis ne puisse résister à ce nouvel agent, comme il advint lors de l'avènement des arsénobenzènes.

Lortat-Jacob et Roberti ont communiqué un cas d'insuccès complet avec le bismuth, et M. Clément Simon a présenté à la Société de dermatologie l'observation de deux malades soignés dans les mêmes conditions, avec les mêmes insuccès.

Mais ces faits jusqu'ici sont exceptionnels et de semblables constatations ne diminuent en rien la valeur thérapeutique de ce nouvel agent spécifique, dont l'emploi s'impose d'une façon formelle dans les cas d'arseno et d'hydrargyro résistance.

CONCLUSIONS

I. Malgré la grande activité thérapeutique du mercure et des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis, il existe des syphilis arséno et hydrargyro résistantes, même à la période primaire et secondaire. Ces faits sont rares mais incontestables, quelles que soient dans ces cas les doses de mercure et d'arsenic absorbées et le rythme de leur administration.

II. Dans tous ces cas, le bismuth trouve sa principale indication.

III. A l'encontre de ce que l'on pourrait présumer son efficacité est extrêmement rapide dans ces syphilis rebelles aux traitements arsenicaux et mercuriels ; elle paraît durable.

IV. Dans les syphilis cérébrales rebelles aux traitements habituels, dont le pronostic est si grave, le bismuth trouve une indication majeure.

V. Dans le tabès, les résultats seraient souvent heureux mais assez variables.

VI. Dans la paralysie générale, l'échec serait absolu.

Vu : le Président de la thèse,

JEANSELME

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Azoulay.* — Un cas de syphilis maligne traitée par l'iodo-bismuthate de quinine (Bulletin Soc. fr. de Dermat. et Syph., 1922).
- Aubry.* — Sur la récédive de la syphilis traitée par les arsenicaux (Province méd., janv. 1914).
- Balzer.* — Expériences sur la toxicité du bismuth (Soc. de Biologie, 27 juillet 1889).
- Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Paris méd., XIV, 1922).
- Barthélémy.* — Mercure et syphilis. Communication Congrès Madrid, 1903.
- Benech.* — Les injections intra-veineuses de sels de bismuth (Rev. méd. de l'Est, XLV, 1922).
- Bernard.* — Le nouveau traitement de la syphilis par les sels de bismuth (Brux. méd., 1921).
- Berthet.* — Syphilis et bismuth. Thèse Paris, 1922.
- Bianquis (P.).* — Du traitement de la syphilis par un dérivé benzoïque soluble du bismuth en injections intra-musculaires. Thèse Paris, 1922.
- Brin et Legrain.* — La pratique actuelle du bismuth dans le traitement de la syphilis (Rev. méd. française, III, 1922).
- Brocq.* — Bulletin Soc. Dermat. et Syphiligraphie, 13 mars 1919.
- Chevallier.* — Le bismuth en thérapeutique moderne (L'Hôpital, X, 1922).
- Démelin (L.).* — Le traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse Paris, 1922.
- Danyasz.* — Propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes ; leurs transformations dans l'organisme (Ann. Inst. Pasteur, 1917).
- Dessert.* — L'iodo-bismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis. Thèse Paris, 1922.
- Diday.* — La pratique des maladies vénériennes, 3^e éd., 1890.
- Duhot.* — Revue belge d'Urologie, t. V, n° 1, 1922.
- Emery.* — Bulletin Société Dermat. et Syph., 17 nov. 1910.
- Emery et Morin.* — Le bismuth détronera-t-il le mercure et l'arsenic (Clinique, XVIII, 1922).

- Traitement de la syphilis par les sels de bismuth (Paris méd., 1922).
- Bruxelles médical, 1922.
- Erlich.* — Therapeutische trypanosomen-studien (Berl. Klin. Woch., 4-11-18-25 mars 1907).
- Verhandel der Deutsch dermatolog. Gesselsch (Congrès, 1908).
- Escher.* — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis (Ann. de l'Institut Past., XXXVI, 1922).
- Etienne (G.) et Benech.* — Ostéo-périostite de la voûte crânienne Guérison rapide par les sels solubles de bismuth par voie intra-veineuse (Rev. méd. Est., XLV, 1922).
- Evrard.* — Sur l'emploi du bismuth dans le traitement des accidents nerveux d'origine syphilitique (Ann. des mal. vénér., 1922).
- Fernet.* — Persistance d'accidents secondaires contagieux chez un syphilitique longuement traité par des injections d'arsénobenzènes (Soc. Dermat. et Syphiligraphie, mars 1919).
- Fourcade, Jaloustre et Lemay.* — Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth (C. R. Soc. de Biol., LXXXVI, 1922).
- Fournier (A.).* — Deux cas de syphilis réfractaires aux traitements spécifiques (Bull. Soc. Dermat. et Syphiligraphie, 18 janv. 1899).
- Fournier (L.) et Guénot.* — Traitement de la syphilis par le bismuth (C. R. Acad. des Sciences, CLXXIII, 1921. Journ. Méd. et Chir. prat., VIIC, 1922).
- Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis humaine (C. R. Soc. Biol., LXXXVI, 1922)
- Gastou et Pontoizeau.* — Traitement de la syphilis par les sels de bismuth et en particulier par le muthanol (Bull. de Méd. militaire fr., XVI, 1922).
- Gaucher et Lévy-Frankel.* — Les récidives de la syphilis après le traitement par le 606 (Annales mal. vénériennes, janv. 1913).
- Gougerot et Geray.* — Syphilis arséno-résistante conjugale guérie par le bismuth (Paris médical, 1923).
- Gouin et Jégat (Y.).* — Bulletin Soc. Derm. et Syphil., 12 janv. 1923.
- Grenet, Drouin et Richon.* — Sur l'emploi d'un composé bismuthique de la série aromatique en thérapeutique antisyphilitique (Bull. Acad. de Méd., 3^e série, LXXXVII, 1922).

- Grenet, et Drouin.* — Sur un composé bismuthique de la série aromatique et son activité thérapeutique (C. R. Acad. des Sciences, CLXXIV, 1922).
- Guibert.* — Sur un cas d'arséno et hydrargyro-résistance cédant au trait par le bismuth (Ann. Dermat. et Syphil., 6^e série, III, 1922).
- Hudelo-Bordet et Boulanger-Pilet.* — Stomatite bismuthique (Bulletin Soc. fr. de Dermat. et de Syphiligr., 1922).
- Huerre.* — Bismuth et syphilis, amalgame de bismuth (Bull. génér. de Thérap., CLXXIII, 1922).
- Jeanselme, Chevallier, Pomaret, Blamoutier et Joannon.* — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis (et discussion) (Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph., 1922).
- Jeanselme et Blamoutier.* — Ictère préréosolique et réaction de Herxheimer post-bismuthique (Bull. méd., XXXVI, 1922).
- Jeanselme.* — Presse méd., n° 6, 21 janvier 1922.
- Lacapère et Galliot.* — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines, premiers résultats (Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph., 1922).
- Lacapère, Galliot et Wallon.* — La médication bismuthée. Les injections intraveineuses de bismuth colloïdal (Bull. Soc. de Méd. de Paris, 1922).
- Lacapère et Galliot.* — Discussion sur le bismuth dans le traitement de la syphilis (Annales mal. vénér., XVII, 1922).
- Laubry (Ch.) et Bordet (R.).* — De la valeur de la médication bismuthée et de la place qu'elle doit tenir dans le traitement des aortites spécifiques (Bull. Soc. méd. des hôp., 3^e série, XLVI, 1922).
- Lavaux (R.).* — Contribution à l'étude des arséno et mercuro-résistance (novarsénobenzol et cyanure). Essai de traitement par les sulfates de terres rares. Thèse Paris, 1921.
- Léri, Tzanck et Weissmann-Netter.* — Syphilis maligne précoce atypique. Guérison par le bismuth (Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syph., 1922).
- Levaditi.* — Le bismuth dans la syphilis (Presse médicale, XXX, 1922).
- L'influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le spirillum gallinarum (C. R. Soc. Biologie, juin 1907).
- Immunisation des spirilles de la Tick-fever contre les anticorps. Mécanisme de la rechute (C. R. Soc. Biologie, mai 1907).
- Levaditi et Nicolau.* — Académie de Médecine, 1923.

- Lévy-Bing.* — Bulletin médical, 1905 (Annales maladies vénériennes, 1907).
- Le 606 ne stérilise pas la syphilis (Annales mal. vénér., 1913).
- Lévy-Bing, Belgodère et Auclair.* — Recherches radiographiques sur l'absorption des médicaments et plus spécialement des préparations insolubles de bismuth par la voie intramusculaire (Ann. des mal. vénér., XVII, 1922).
- Lévy-Bing, Gerbay et Philippeau.* — Premiers essais de thérapeutique bismuthique (Annales des mal. vénér., XVII, 1922).
- Lortat-Jacob et Roberti (J.).* — Un cas de bismutho-résistance (Bull. Soc. méd. hôp., 3^e série, XLVI, 1922).
- Mandel.* — Réunion dermatologique de Strasbourg, mars 1922.
- Presse médicale, 15 avril 1922.
- Manquat.* — Traité élémentaire de thérapeutique.
- Margoglou.* — Bull. Soc. Derm. et Syph., 6 juillet 1911.
- Marie et Fourcade.* — Traitement des syphilis nerveuses par le tartro-brismuthate de soude et de potasse (Arch. intern. de Neurol., 15^e série, 1, 1922).
- Annales I. Pasteur, 1922.
- Mesnil et Brimont.* — Annales I. Pasteur, 1908.
- Milian.* — Mercure et bismuth (Revue int. de Méd. et Chir., XXXII, 1922).
- Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique (Paris méd., 1922).
- Bulletin Société Dermatologie et Syphiligraphie, 17 nov. 1910.
- Les principes du traitement de la syphilis. (Journal méd. français, mars 1923).
- Muller.* — Die Behandlung der syphilis mit Wismuth (München med. Wochenschr., LXIX, 1922).
- Nicolas.* — Presse méd., 15 avril 1922.
- Nicolas Massia et Gaté.* — Note préliminaire sur l'emploi de l'émétique de bismuth dans le traitement de la syphilis à la clinique dermatologique de l'Antiquaille (Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphiligraphie, 1922).
- Pautrier (L. M.).* — Bulletin Société Dermat. et Syph., 12 janv. 1923.
- Pomaret.* — Thèse Paris, 1920.
- La question des sels de bismuth (Méd., IV, 1922).
- Ravaut (P.).* — Annales Dermat. et Syphiligraphie, 1912.
- Ravaut (J.) et Weissenbach.* — Soc. méd. Hôp., 1910.
- Renaut (Alex.).* — Bull. Soc. Dermat. et Syphiligraphie, 10 juin 1921.
- Robert et Sauton.* — Action du bismuth sur la spirillose des poules (Annales de l'Institut Pasteur, 1916).

- Rothermundt et Dale (J.)*. — Recherche expérimentale sur l'arséno-résistance (Deutsch. médical Woch.).
- Salmon (P.)*. — L'arsenic dans la syphilis. (Annales Pasteur, 1908).
- Sazerac et Levaditi*. — Traitement de la syphilis par le bismuth (C. R. Acad. des Sciences, 1921. CLXXIII).
- Emploi du bismuth dans la prophylaxie de la syphilis. (C. R. Acad. des Sciences, CLXXIV, 1922).
- Action du bismuth en temps que corps simple sur la syphilis. (C. R. Soc. Biologie, LXXXVI, 1922).
- Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis (C. R. Soc. Biologie, LXXXVI, 1922).
- Simon et Bralez*. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Bull. médical, 1922).
- Smilyanitch*. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse Nancy, 1922.
- Spillmann, Drouet et Smilyanitch*. — Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth (Revue méd., Est, XLV, 1922).
- Tixier*. — Syphilis héréditaire nerveuse remarquablement influencée par les injections intra-musculaires de tartro-bismuthate de K et Na (Bull. Soc. méd. Hôp., 3^e série, XLV, 1921).
- Le traitement de la syphilis héréditaire patente et latente (Journ. médical fr. mars 1923).
- Truffi*. — Société italienne de Dermat. et Syphiligraphie. Rome.
- Tzanck*. — A propos de la syphilis maligne précoce traitée par le bismuth (Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil., 1922).
- Veber*. — Le tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis (C. R. Soc. Biologie, LXXXVI, 1922).
- Wallon*. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Thèse Paris, 1922.
- Vigne et Moutte*. — Comité médical Bouches-du-Rhône, 1^{er} nov. 1922.

